

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

C07D307/87

A61K 31/343 A61P 25/24

## [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01133948.9

[43] 公开日 2002 年 3 月 13 日

[11] 公开号 CN 1339436A

[22] 申请日 2001.8.17 [21] 申请号 01133948.9

[30] 优先权

[32] 2000.8.18 [33] DK [31] PA\_2000\_01231

[71] 申请人 H·隆德贝克有限公司

地址 丹麦哥本哈根

[72] 发明人 H·彼得森 H·阿马蒂安

R·丹瑟

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

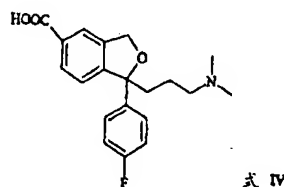
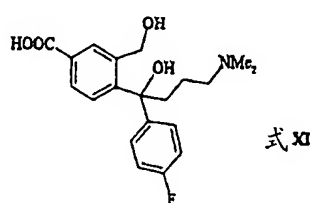
代理人 王景朝 钟守期

权利要求书 4 页 说明书 10 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 制备西酞普兰的方法

[57] 摘要

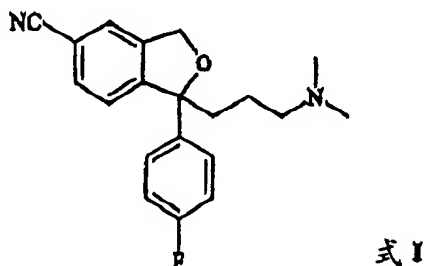
公开了一种制备西酞普兰的方法,包括将 5-羧基-2-苯并[c]呋喃酮接连地与 4-卤代氟苯基的格氏试剂和 3-卤代-N,N-二甲基丙胺的格氏试剂反应,然后将所得的式 XI 化合物闭环成式 IV 化合物,接着将式 IV 化合物转化为西酞普兰。还公开了制备和转化式 IV 化合物的方法。



ISSN 1008-4274

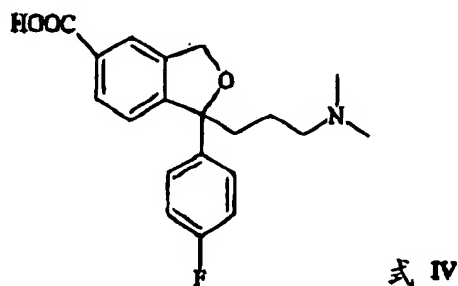
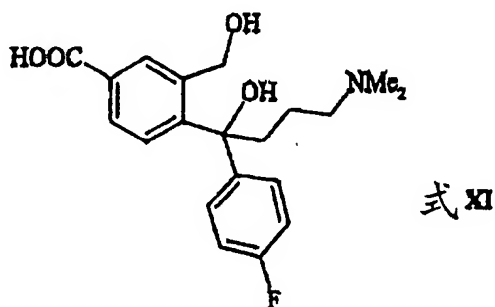
## 权 利 要 求 书

1. 一种制备式 I 的西酞普兰的方法,



包括:

5 将 5-羧基-2-苯并[c]呋喃酮接连地与 4-卤代氟苯基的格氏试剂和 3-卤代-N,N-二甲基丙胺的格氏试剂反应, 然后将所得的式 XI 化合物闭环成式 IV 化合物,



接着将式 IV 化合物转化为西酞普兰。

10

2. 根据权利要求 1 的方法, 其特征在于:

i) 将式 IV 化合物与脱水剂和式  $H_2N-SO_2-R$  的磺酰胺反应, 其中 R 是:

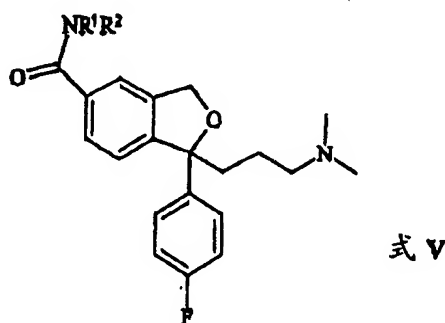
a) 任选被取代的  $NH_2$ , 或  $C_{1-6}$  烷氧基,

b) 任选被卤素,  $C_{1-4}$  烷基, 氰基, 羟基,  $C_{1-4}$  烷氧基, 三氟甲基, 硝基, 氨基,  $C_{1-4}$  烷基氨基或二- $C_{1-4}$  烷基氨基取代的芳氧基或杂芳氧基, 或

5 c) 任选被卤素,  $C_{1-4}$  烷基, 氰基, 羟基,  $C_{1-4}$  烷氧基, 三氟甲基, 硝基, 氨基,  $C_{1-4}$  烷基氨基或二- $C_{1-4}$  烷基氨基取代的芳基或杂芳基;

或

ii) 将式 IV 化合物转化为相应的式 V 酰胺



10

其中  $R^1$  和  $R^2$  独立地是氢,  $C_{1-6}$  烷基, 被一个或多个选自下列的取代基取代的  $C_{1-6}$  烷基: 芳基和杂芳基, 羟基,  $C_{1-6}$  烷氧基, 芳氧基, 杂芳氧基, 芳基- $C_{1-6}$ -烷氧基, 或三取代的甲硅烷基, 其中三取代的甲硅烷基中取代基独立地是  $C_{1-6}$  烷基, 芳基, 杂芳基或芳基- $C_{1-6}$ -烷基, 然后将式 V 酰胺与脱水剂反应;

15

从而得到碱形式的西酞普兰或其药学上可接受的盐。

3. 根据权利要求 2 的方法, 其中式 IV 化合物与  $SOCl_2$  和硫酰胺反应。

20

4. 根据权利要求 3 的方法, 其特征在于, 反应在环丁砜中进行。

5. 根据权利要求 2 的方法, 其中式 IV 化合物与  $POCl_3$  和叔丁胺反应。

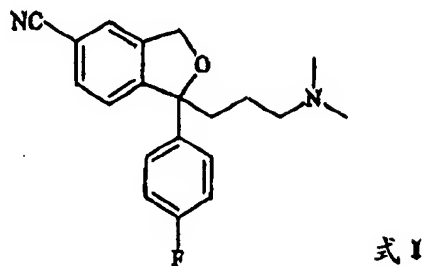
6. 根据权利要求 1 的方法, 其特征在于, 式 IV 化合物的制备和式 IV 化合物的转化在不分离式 IV 化合物的情况下进行。

25

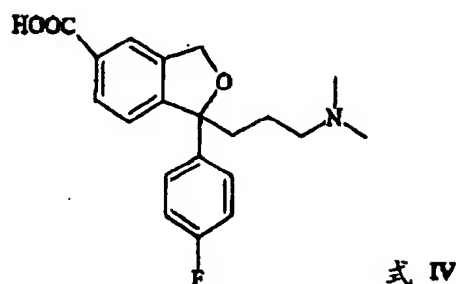
7. 根据权利要求 1 的方法, 其特征在于, 式 IV 化合物在转化成西酞普兰前至少部分地被分离。

8. 制备西酞普兰的方法,

5



其中包括: 将式 IV 化合物

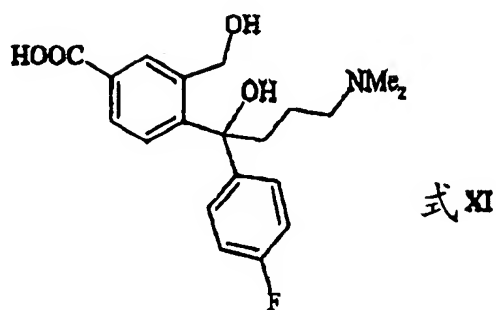


与脱水剂和式  $\text{H}_2\text{N}-\text{SO}_2-\text{R}$  的磺酰胺反应, 其中 R 是:

- 10 d) 任选被取代的  $\text{NH}_2$ , 或  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基,
- e) 任选被卤素,  $\text{C}_{1-4}$  烷基, 氰基, 羟基,  $\text{C}_{1-4}$  烷氧基, 三氟甲基, 硝基, 氨基,  $\text{C}_{1-4}$  烷基氨基或二- $\text{C}_{1-4}$  烷基氨基取代的芳氧基或杂芳氧基, 或
- 15 f) 任选被卤素,  $\text{C}_{1-4}$  烷基, 氰基, 羟基,  $\text{C}_{1-4}$  烷氧基, 三氟甲基, 硝基, 氨基,  $\text{C}_{1-4}$  烷基氨基或二- $\text{C}_{1-4}$  烷基氨基取代的芳基或杂芳基。

9. 一种制备式 IV 化合物的方法, 其特征在于: 将 5-羧基-2-苯并[c]呋喃酮接连地与 4-卤代氟苯基的格氏试剂和 3-卤代-N,N-二甲基

丙胺的格氏试剂反应，然后将所得的式 XI 化合物闭环成式 IV 化合物，



5      10. 用根据权利要求 1-8 任一项的方法生产的碱形式的西酞普兰或其任何适当的盐。

11. 一种药物组合物，含有根据权利要求 10 的碱形式的西酞普兰或其任何适当的盐。

## 说明书

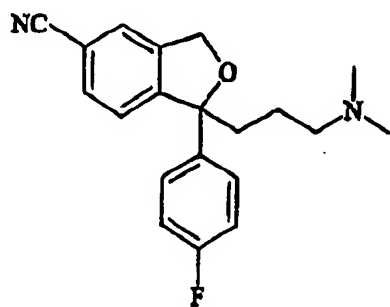
## 制备西酞普兰的方法

## 技术领域

- 5 本发明涉及制备公知的抗抑郁药西酞普兰 1-[3-(二甲基氨基)丙基]-1-(4-氟苯基)-1,3-二氢-5-异苯并呋喃甲腈的方法,制备在西酞普兰的制备中使用的中间体的方法和将所述的中间体转化为西酞普兰的方法。

## 10 背景技术

西酞普兰是公知的抗抑郁药,已经面市数年,其结构式如下:



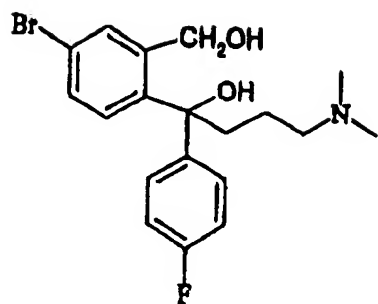
式I

- 它为选择性的、中枢活性的 5-羟色胺 (5-羟基色胺; 5-HT) 再摄取抑制剂,因此具有抗抑郁活性。在一些出版物中已经报道了该化合物的抗抑郁活性,例如 J. Hyttel Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat. 1982, 6, 277-295 和 A. Gravem Acta Psychiatr. Scand. 1987, 75, 478-486。在 EP-A- 474580 中进一步公开了在治疗痴呆和脑血管疾病方面的作用。

- 在与 US 4136193 相应的 DE 2657013 中首次公开了西酞普兰。该专利公开描述了一种制备西酞普兰的方法并略述了可用于制备西酞普兰的另一种方法。

根据所描述的方法,在作为缩合剂的甲基亚硫酸基甲基化物存在下,相应的 1-(4-氟苯基)-1,3-二氢-5-异苯并呋喃甲腈与 3-(N,N-二甲基氨基)丙基氯反应,起始原料通过相应的 5-溴衍生物与氯化亚铜反应制备。

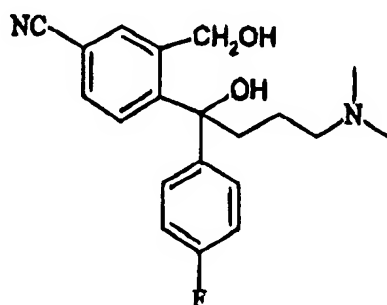
- 25 根据仅简要描述的方法,通过在脱水剂存在下使式 II 化合物进行闭环反应



式 II

以及然后用氰化亚铜交换 5-溴基团得到西酞普兰。式 II 的起始原料通过两个连续的格氏反应，即，分别用 4-氟苯基氯化镁和 N,N-二甲基氨基丙基氯化镁，由 5-溴-2-苯并[c]呋喃酮得到。

5 在 US 4650884 中描述了制备西酞普兰的新的、令人惊奇的方法和中间体，根据该方法，将式 III 中间体



式 III

用浓硫酸脱水进行闭环反应以得到西酞普兰。式 III 中间体通过两个连续的格氏反应，即，分别用 4-氟苯基卤化镁和 N,N-二甲基氨基丙基卤化镁，由 5-氰基-2-苯并[c]呋喃酮得到。

10 在国际申请 W098019511、W098019512 和 W098019513 中公开了其它方法。W098019512 和 W098019513 涉及的方法中 5-氨基、5-烷氧基羰基或 5-(仲氨基羰基)-2-苯并[c]呋喃酮进行两个连续的格氏反应，闭环反应，以及将得到的 1, 3-二氢异苯并呋喃衍生物转化成相应的 5-氟基化合物，即，西酞普兰。国际专利申请 W098019511 公开了制备西酞普兰的方法，其中 (4-取代-2-羟基甲基苯基-(4-氟苯基)甲醇化

15 合物进行闭环反应，得到的 5-取代的 1-(4-氟苯基)-1, 3-二氢异苯并呋喃转化为相应的 5-氟基衍生物，用 (3-二甲基氨基)丙基卤化物将该化合物烷基化，得到西酞普兰。

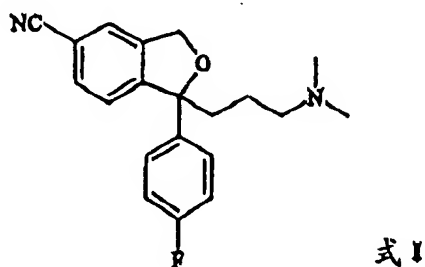
最后，在 US4943590 中公开了制备西酞普兰的单个对映体的方法，

其中还指出式 III 中间体的闭环反应可经不稳定的酯用碱进行。

现已惊奇地发现，西酞普兰可使用方便的起始原料用新的、有利的、安全的方法制备。

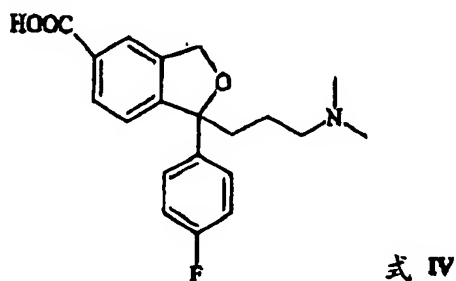
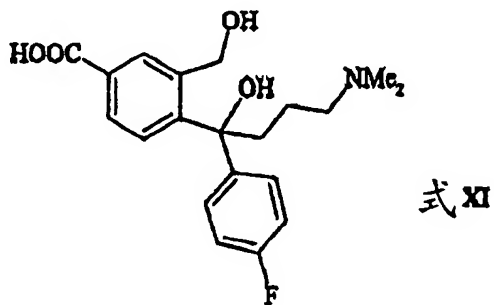
## 5 发明内容

因此，本发明涉及新的制备式 I 的西酞普兰的方法，



包括：

将 5-羧基-2-苯并[c]呋喃酮接连地与 4-卤代氟苯基的格氏试剂和 3-卤代-N,N-二甲基丙胺的格氏试剂反应，然后将所得的式 XI 化合物闭环成式 IV 化合物，



接着将式 IV 化合物转化为西酞普兰。

特别地，本发明涉及这样一种方法，其中包括：



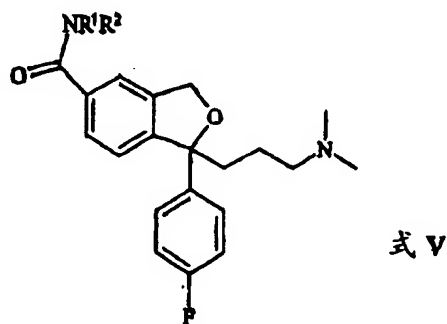
i) 将式 IV 化合物与脱水剂和式  $\text{H}_2\text{N}-\text{SO}_2-\text{R}$  的磺酰胺反应, 其中 R 是:

a) 任选被取代的  $\text{NH}_2$ , 或  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基,

b) 任选被卤素,  $\text{C}_{1-4}$  烷基, 氰基, 羟基,  $\text{C}_{1-4}$  烷氧基, 三氟甲基, 硝基, 氨基,  $\text{C}_{1-4}$  烷基氨基或二- $\text{C}_{1-4}$  烷基氨基取代的芳氧基或杂芳氧基, 或

c) 任选被卤素,  $\text{C}_{1-4}$  烷基, 氰基, 羟基,  $\text{C}_{1-4}$  烷氧基, 三氟甲基, 硝基, 氨基,  $\text{C}_{1-4}$  烷基氨基或二- $\text{C}_{1-4}$  烷基氨基取代的芳基或杂芳基; 或

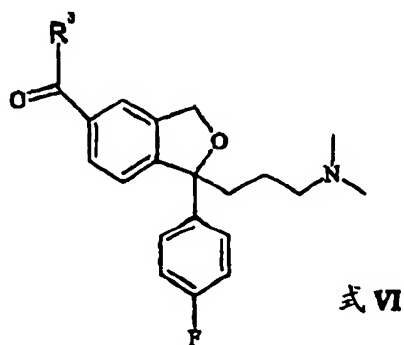
ii) 将式 IV 化合物转化为相应的式 V 酰胺



其中  $\text{R}^1$  和  $\text{R}^2$  独立地是氢,  $\text{C}_{1-6}$  烷基, 被一个或多个选自下列的取代基取代的  $\text{C}_{1-6}$  烷基: 芳基和杂芳基, 羟基,  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基, 芳氧基, 杂芳氧基, 芳基- $\text{C}_{1-6}$ -烷氧基, 或三取代的甲硅烷基, 其中三取代的甲硅烷基中取代基独立地是  $\text{C}_{1-6}$  烷基, 芳基, 杂芳基或芳基- $\text{C}_{1-6}$ -烷基, 然后将式 V 酰胺与脱水剂反应;

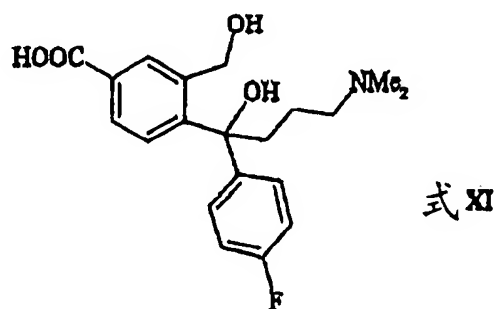
从而得到碱形式的西酞普兰或其药学上可接受的盐。

将式 IV 的 5-羧基衍生物转化为式 V 的酰胺的反应可以通过式 VI 的活化酸衍生物进行:



其中  $R^3$  是卤素,  $C_{1-6}$  烷氧基, 芳氧基, 杂芳氧基, 芳基- $C_{1-6}$ -烷氧基, 杂芳基- $C_{1-6}$ -烷氧基, 烷基碳酸酯, 芳基碳酸酯, 烷基氨基甲酸酯, 芳基氨基甲酸酯, 烷基硫代碳酸酯, 芳基硫代碳酸酯, 烷基硫代氨基甲酸酯, 芳基硫代氨基甲酸酯, 烷基酰氧基, 芳基酰氧基, 杂芳基酰氧基, 取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基。

在另一方面, 本发明涉及制备式 IV 中间体的方法, 其中包括: 将 5-羧基-2-苯并[c]呋喃酮接连地与 4-卤代氟苯基的格氏试剂和 3-卤代-N,N-二甲基丙胺的格氏试剂反应, 然后将所得的式 XI 化合物闭环成式 IV 化合物,



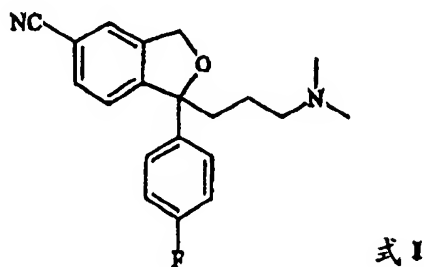
4-卤代氟苯基的格氏试剂是一种镁卤化物例如氯化物、溴化物或碘化物。优选使用镁溴化物。3-卤代-N,N-二甲基丙胺的格氏试剂是一种镁卤化物例如氯化物、溴化物或碘化物。优选使用镁氯化物。优选地, 两个反应连续地进行而不分离由第一个格利雅反应产生的中间体。

式 XI 化合物的闭环反应通过酸或经由不稳定的酯用或不用碱来进行。酸性闭环反应用无机酸例如硫酸或磷酸或者有机酸例如甲磺酸、对甲苯磺酸或三氟乙酸来进行。碱性闭环反应经由不稳定的酯例如甲烷磺酰基、对甲苯磺酰基、10-樟脑磺酰基、三氟乙酰基或三氟甲磺酰基酯加入碱例如三乙胺、二甲基苯胺、吡啶等来进行。反应在惰性溶剂中、优选在冷却下、特别是大约  $0^{\circ}\text{C}$  下进行, 并且反应优选通过一釜法进行即酯化并同时加入碱。

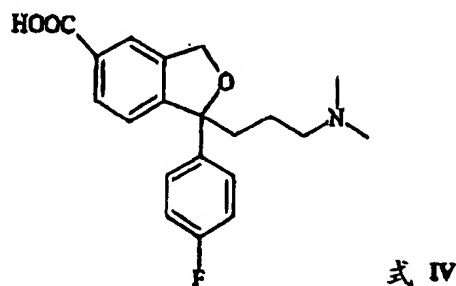
作为起始原料的 5-羧基-2-苯并[c]呋喃酮可以通过美国专利 3607884 或德国专利 2630927 中所述的方法获得, 即通过对苯二甲酸

的浓溶液与甲醛在液体  $\text{SO}_3$  中反应或通过 1,2,4-苯三酸的电化学氢化来获得。

在另一方面，本发明涉及制备式 I 化合物的方法，



5 其中包括：将式 IV 化合物



与脱水剂和式  $\text{H}_2\text{N}-\text{SO}_2-\text{R}$  的磺酰胺反应，其中 R 是：

- a) 任选被取代的  $\text{NH}_2$ ，或  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基，
- b) 任选被卤素， $\text{C}_{1-4}$  烷基，氰基，羟基， $\text{C}_{1-4}$  烷氧基，三氟甲基，硝基，氨基， $\text{C}_{1-4}$  烷基氨基或二- $\text{C}_{1-4}$  烷基氨基取代的芳氧基或杂芳氧基，或
- c) 任选被卤素， $\text{C}_{1-4}$  烷基，氰基，羟基， $\text{C}_{1-4}$  烷氧基，三氟甲基，硝基，氨基， $\text{C}_{1-4}$  烷基氨基或二- $\text{C}_{1-4}$  烷基氨基取代的芳基或杂芳基。

在另一方面，本发明涉及抗抑郁药物组合物，其中含有用本发明方法制备的碱形式的西酞普兰或其任何适当的盐。

在整个说明书和权利要求中，术语“脱水剂”指任何适用的脱水剂，本领域技术人员可容易地确定最佳的试剂。适合的脱水剂的例子是  $\text{SOCl}_2$ ， $\text{POCl}_3$ ， $\text{PCl}_5$ ， $\text{SOBr}_2$ ， $\text{POBr}_3$ ， $\text{PBr}_5$ ， $\text{SOI}_2$ ， $\text{POI}_3$ ， $\text{PI}_5$ ， $\text{P}_4\text{O}_{10}$ ，

草酰氯, 羰基二咪唑和 Vilsmeier 试剂. 优选使用含氯的试剂, 最优选  $\text{SOCl}_2$  或  $\text{POCl}_3$ . Vilsmeier 试剂通过混合 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 和脱水剂形成, 例如 DMF/ $\text{SOCl}_2$  和 DMF/ $\text{POCl}_3$ .

在整个说明书和权利要求中,  $\text{C}_{1-6}$  烷基指支化的或未支化的有 1-6 个碳原子的烷基, 诸如甲基, 乙基, 1-丙基, 2-丙基, 1-丁基, 2-丁基, 2-甲基-2-丙基, 2,2-二甲基-1-乙基和 2-甲基-1-丙基. 类似地,  $\text{C}_{1-4}$  烷基指有 1-4 个碳原子的这样的基团,  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基,  $\text{C}_{1-4}$  烷氧基和  $\text{C}_{1-4}$  烷基氨基指其中烷基部分如所定义的这样的基团.

卤素指氟, 氯, 溴或碘.

在本发明的方法 i) 中, 一种可能的但非限制性的反应机理是式 IV 的 5-羧基化合物与脱水剂反应以形成相应的活化的衍生物, 其随后与磺酰胺  $\text{H}_2\text{N}-\text{SO}_2-\text{R}$  反应, 从而形成西酞普兰. 在最后一反应中, 催化量的酸可能是必需的.

在该方法中使用的磺酰胺  $\text{H}_2\text{N}-\text{SO}_2-\text{R}$  优选是磺酰胺  $\text{H}_2\text{N}-\text{SO}_2-\text{NH}_2$ .

在该方法中使用的任选被取代的  $\text{NH}_2$  优选是叔丁胺.

在本发明方法中与脱水剂的反应可不使用溶剂或在适合的诸如环丁酮或乙腈之类的溶剂中进行. 当在 ii) 的脱水反应中使用溶剂时, 可能需要催化量的 N,N-二甲基甲酰胺.

在本发明的一个实施方案中, 式 IV 化合物的制备和式 IV 化合物转化成西酞普兰的反应在不分离式 IV 化合物的情况下进行, 即所谓的“一釜合成法”.

在本发明的另一个实施方案中, 式 IV 化合物在转化成西酞普兰前至少部分地被分离.

式 I 化合物可以游离碱的形式使用, 或作为其药学上可接受的酸加成盐使用. 作为酸加成盐, 可使用与有机或无机酸形成的盐. 这样的有机盐的例子是与马来酸, 富马酸, 苯甲酸, 抗坏血酸, 琥珀酸, 草酸, 二亚甲基水杨酸, 甲磺酸, 乙二磺酸, 乙酸, 丙酸, 酒石酸, 水杨酸, 柠檬酸, 葡萄糖酸, 乳酸, 苹果酸, 扁桃酸, 肉桂酸, 柠康酸, 天门冬氨酸, 硬脂酸, 棕榈酸, 衣康酸, 乙醇酸, 对氨基苯甲酸, 谷氨酸, 苯磺酸和茶碱乙酸的盐, 以及其 8-卤代茶碱例如 8-溴代茶碱. 这样的无机盐的例子是与盐酸, 氢溴酸, 硫酸, 氨基磺酸, 磷酸和硝酸的盐.

所述化合物的酸加成盐可以用本领域已知的方法制备。所述碱与计算量的酸在可与水混溶的溶剂诸如丙酮或乙醇中反应，然后通过浓缩和冷却分离盐；或者所述碱与过量的酸在不与水混溶的溶剂诸如乙醚，乙酸乙酯或二氯甲烷中反应，自动分离出盐。

5 本发明的药物组合物可用任何适合的方法以任何适合的剂型给药，例如以片剂，胶囊，粉剂或糖浆口服，或非肠道给予常用的无菌注射液。

10 本发明的药物制剂可用本领域的常规方法制备。例如，将活性成分和常规的辅剂和/或稀释剂混合，然后在常规压片机上将混合物压片，这样可以制备片剂。辅剂或稀释剂的例子包括：玉米淀粉，土豆淀粉，滑石，硬脂酸镁，明胶，乳糖，树胶等。可使用任何其它的辅剂或添加剂如着色剂，芳香剂，防腐剂等，前提条件是它们与活性成分相容。

15 将活性成分和可能的添加剂溶于一部分注射用溶剂，优选无菌水，将溶液调节到所需的体积，灭菌并灌装到适合的安瓿或小瓶中，这样可以制备注射液。可加入任何本领域常用的适合的添加剂，诸如紧张剂，防腐剂，抗氧化剂等。

### 具体实施方式

20 通过下列实施例进一步详细说明本发明，但不应认为这些实施例对本发明的范围有所限制。

#### 实施例 1

##### 5-羧基西酞普兰

25 在氮气气氛下，将 N,N,N',N'-四甲基乙二胺(2.2ml, 1.7g, 14mmol)加入到搅拌着的 5-羧基-2-苯并[c]呋喃酮(1.0g, 5.7mmol)在无水 THF(20ml)中的悬浮液/溶液中。滴加对氟苯基溴化镁(大约 0.5M)和溴化镁(大约 0.125M)在 THF(大约 60ml)中的溶液直到没有 5-羧基-2-苯并[c]呋喃酮剩余。然后滴加 3-(N,N-二甲基氨基)丙基氯化镁在 THF/  
30 庚烷(大约 2M, 大约 15ml)中的溶液直到没有在先的中间体剩余。再将溶液蒸发得到易碎的固体。将该固体用饱和氯化铵水溶液(2ml)和水(20ml)处理，用盐酸水溶液(10M)将 pH 值调节到 6。用乙醚洗涤溶

液。HPLC 分析水层表明，二醇以足以继续的纯度存在 (>90% 纯度，HPLC 峰面积-UV220nm)。用盐酸水溶液 (10M) 将 pH 值调节到 < -1 并将溶液搅拌 2 小时。HPLC 分析表明，5-羧基西酞普兰以足够的纯度存在可以进一步使用 (>80% 纯度，HPLC 峰面积-UV220nm)。

5

### 实施例 2

5-氟基-1-(4-氟苯基)-1-(3-二甲基氨基丙基)-1,3-二氢-异苯并呋喃 (西酞普兰，游离碱)

将 5-羧基-1-(4-氟苯基)-1-(3-二甲基氨基丙基)-1,3-二氢-异苯并呋喃 (5g, 0.015mol) 和 硫酰胺 (1.65g, 0.017mol) 溶于 环丁砜 (15ml) 中。在室温下加入 亚硫酰氯 (2.25g, 0.019mol)，将反应混合物的温度升至 130℃ 保持 2 小时。将反应混合物冷却到 75℃，加入水 (25ml)。温度在 75℃ 保持 15 分钟，然后将反应混合物冷却到室温。用氨水将 pH 调节到 9，然后加入 正庚烷 (75ml)。温度升至 70℃，分离热的正庚烷层，冷却得到结晶的标题化合物。产量 3.77g。纯度 (HPLC 峰面积) > 97%。

### 实施例 3

5-氟基-1-(4-氟苯基)-1-(3-二甲基氨基丙基)-1,3-二氢-异苯并呋喃 草酸盐 (西酞普兰，草酸盐)

将对氟苯基溴化镁 (大约 0.5M) 和 溴化镁 (大约 0.125M) 在 THF 中的溶液滴加到搅拌着的 5-羧基-2-苯并 [c] 呋喃酮 (57mmol) 和 N,N,N',N'-四甲基乙二胺 (144mmol) 在 THF (200ml) 中的悬浮液/溶液中直到不再有原料 2-苯并 [c] 呋喃酮剩余。然后滴加 3-(N,N-二甲基氨基) 丙基氯化镁的溶液 (大约 2M, 在 THF/庚烷中) 直到不再有在先的中间体剩余。用 5 分钟的时间滴加 甲磺酰氯 (228mmol) 于放热反应中。30 分钟后，加入 DMF (5ml)，接着在 10 分钟内滴加 POCl<sub>3</sub> (228mmol) 于温和的放热反应中，并将混合物搅拌 2 小时。用 15 分时间滴加 叔丁基胺 (285mmol)，将混合物搅拌过夜。滴加 DMF (5ml)，接着在 1 小时内滴加 POCl<sub>3</sub> (2.3mol)。将混合物搅拌过夜，然后加热回流 1 小时。将混合物在冰/水浴中冷却。用 1 小时的时间小心地滴加水 (200ml) 于放热反应中。将混合物用氨水溶液 (25%w/v) 碱化至 pH > 9。加入 甲苯

(100ml), 然后过滤混合物。残留物用另外的甲苯洗涤, 分离合并了的滤液, 收集有机相。用硫酸水溶液(10%v/v)萃取有机相两次。合并的酸萃取液用氨水溶液(25%w/v)碱化至 pH>9, 用甲苯萃取。干燥合并的甲苯层, 蒸发后得到暗色油状的碱形式的西酞普兰。用一般方法制备草酸盐得到西酞普兰草酸盐。产量 9.2g。纯度(HPLC 峰面积)>90%。